

Prosjektoppgave, profesjonsstudiet i medisin 2013 av Mats Døving



**Kontinuerlig levodopa-behandling hos pasienter med
avansert Parkinsons sykdom,
retrospektiv studie av pasienter i Vestre Viken**

Veiledere:

Kari Anne Bjørnara, nevrologisk avdeling, Drammen sykehus

Jeanette Koht, nevrologisk avdeling, Drammen sykehus

Christofer Lundqvist, nevrologisk avdeling, Akershus
universitetssykehus

**Kontinuerlig levodopa-behandling hos pasienter med avansert Parkinsons sykdom,
retrospektiv studie av pasienter i Vestre Viken**

Innholdsfortegnelse

Abstract	4
Bakgrunn	6
Prevalens	6
Kliniske kjennetegn og differensialdiagnoser	6
Symptomer og forløp	6
Patogenese	7
Behandling	9
Metode	12
Hypoteser	14
Resultater	15
Diskusjon	20
Referanser	22
Vedlegg	23

Tusen takk til mine veiledere ved Drammen sykehus; Kari Anne Bjørnara og Jeanette Koht for all hjelp dere har gitt meg med oppgaven. Jeg er utrolig takknemlig for deres støtte og oppmuntring, selv når jeg maste som verst. Engasjementet deres har inspirert meg til å se at forskning på langt nær trenger å være kjedelig. Spesielt takk til Kari Anne som hjalp til med alle analyser. Jeg vil også takke Christofer Lundqvist for gode og konstruktive tilbakemeldinger.

Abstract

Background

Patients with Parkinson's disease often develop motor fluctuations and decreasing therapeutic window of oral levodopa after years of treatment. Continuous intraduodenal levodopa (IDL) is a treatment option that can potentially reduce motor complications. Several studies have shown that the treatment is clinically effective and may enhance quality of life and more stable plasma concentrations compared with conventional therapy. In Norway, more than 100 patients are treated with IDL.

Method

A retrospective study of all patients who had tried continuous infusion of levodopa at the neurological department, Drammen Hospital from 2008 to 2012 was conducted. Data collection for each patient was conducted by systematic retrospective record review based on a structured form. The following data / scores were extracted: age, duration of treatment, ADL as measured by the Barthel ADL scale, Hoehn & Yahr stage and levodopa-equivalent doses before and after initiation of treatment, number of admissions, complications, and contacts with the department. Descriptive statistics were used, significant threshold was set to $p = 0.05$.

Results

A total of 16 patients (11 men, 5 women) have tried out IDL at Drammen hospital during the last 4 years. The mean treatment duration was 27 months (8-48). The average age at the start of IDL was 73 years (63-83). The average time from diagnosis to initiation of IDL-treatment was 13 years (10-20). There were no differences between the sexes as regards to age, duration of disease or number of concomittant diseases at time of initiation of treatment. There was no improvement in disease severity as measured by Hoehn & Yahr stage or ADL function as measured by the Barthel scale before and after initiation of IDL. There was an increase in average levodopa equivalent doses from 1061 mg (700-1594) before to 1845 mg (850-3064) after initiation of treatment ($p=0.03$). The average number of admissions after IDL initiation was 5 (2-16), while the average number of complications associated to the pump or tube system was 5 (0-13). There was no correlation between age and the number of complications, hospitalizations or contacts with the department.

Conclusion

Compared with other studies, the patient population we studied were older and had longer

disease duration at the start of treatment. Retrospectively, we could not demonstrate improvement in the patients functional level after initiation of IDL, despite the fact that the patients experienced a subjective improvement. Intraduodenal levodopa therapy seems to be a good alternative to a severely affected patient group, but prospective assessments of patients functional level should be done systematically.

Bakgrunn

Prevalens

Parkinsons sykdom er en nevrodegenerativ sykdom som først ble beskrevet av engelske James Parkinson i 1817(1). Den rammer 1-2 % av befolkningen over 60 år, som også er gjennomsnittlig alder for sykdomsdebut. Sykdommen er noe vanligere hos menn enn kvinner (2). Man regner med at prevalensen vil øke i kommende tiår samtidig med økende gjennomsnittlig levealder i befolkningen (3). I dag regner man med at det er rundt 7000-8000 pasienter i Norge med parkinsonisme (4).

Kliniske kjennetegn og differensialdiagnoser

Parkinsons sykdom fører til en rekke motoriske og ikke-motoriske symptomer. De kliniske kardinalsymptomene er akinesi, rigiditet og tremor, og disse omtales til sammen som parkinsonistiske symptomer/parkinsonisme (4). Når det klinisk foreligger minst to av tre kardinaltegn, betegnes dette som parkinsonisme (4). Enkelte andre nevrodegenerative sykdommer kjennetegnes også av parkinsonisme, og til disse regnes multisystematrofi, progressiv supranukleær parese, kortikobasal ganglionær degenerasjon og Lewy-legeme demens. Gruppert kalles de for Parkinson plus-syndromer, og de utgjør omtrent 20 % av alle tilfeller av parkinsonisme. Rundt 80 % skyldes Parkinsons sykdom (4). Parkinsonisme kan også oppstå sekundært på grunn av medikamenter som virker på dopaminreseptorer eller av andre årsaker som kan føre til skade i basalgangliene, som vaskulære lesjoner, infeksjoner eller toksisk skade (4).

Symptomer og forløp

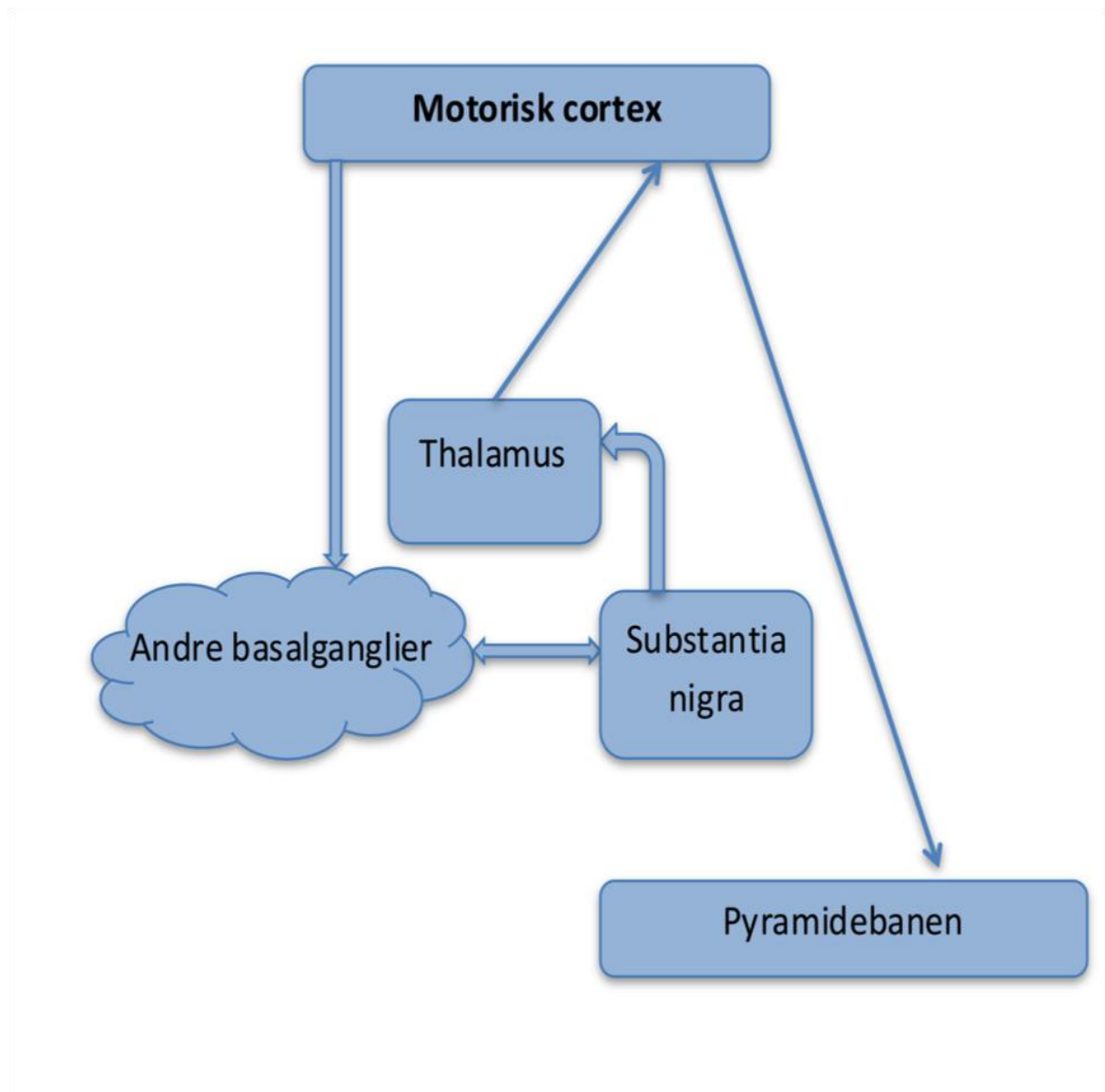
Sykdommen kan manifestere seg svært forskjellig hos ulike pasienter. Hviletremor forekommer hos ca 60 % av pasientene. Hos enkelte er det det mest dominerende symptomet, mens det hos andre er rigiditet og akinesi som dominerer. Parkinsons sykdom debuterer imidlertid asymmetrisk med affeksjon av en ekstremitet hos de aller fleste, uavhengig av hovedsymptom. Med tiden har de aller fleste bilaterale symptomer så vel som trunkal affeksjon. Typisk vil det noen år etter sykdomsdebut ha tilkommet en rekke symptomer som er karakteristiske for tilstanden. Hyppig sees ved gange en fremoverlutende holdning med små, subbende skritt. Dette antas å skyldes rigiditet og at den er mer uttalt i fleksormuskler enn i ekstensormuskler (4). I tillegg utvikler det seg over tid som oftest postural instabilitet som fører til balansevansker. En typisk parkinson-pasient vil ha nedsatt medsving av armene ved gange, mindre blinking, nedsatt ansiktsmimikk og lav, monoton stemme. Noen pasienter vil også utvikle dysartri og dysfagi (4). Et tegn på langtkommen sykdom kan være episoder

med såkalt tilstivning eller ”freezing”. Dette er episoder hvor pasienten plutselig stopper opp og blir helt stiv uten å klare å sette i gang eller fortsette påbegynte bevegelser. Episodene beskrives ofte som om bena er limt fast til gulvet, og kan vare i inntil 10-20 sekunder (4). Ofte kommer pasienten i gang igjen ved taktfaste stimuli som å telle ned inni seg eller ved hjelp av lyder som klapping eller tilrop fra andre.

Ikke-motoriske symptomer som autonom dysfunksjon, kognitive forandringer, smerte og sensoriske forstyrrelser, søvnproblemer og depresjon rammer de fleste pasientene. Slike symptomer kan oppstå før de motoriske symptomene kommer til uttrykk, og disse kan utgjøre et prodromalstadium til Parkinson sykdom (5). Kjente premotoriske symptomer er nedsatt luktesans, autonom dysfunksjon og REM sleep behaviour disorder (RBD). (5). En norsk studie viser at autonome og sensoriske symptomer er vanlig tidlig i forløpet av Parkinsons sykdom (6). Etter hvert som sykdommen progredierer, kan ikke-motoriske symptomer dominere det kliniske bildet, og føre til ytterligere funksjonstap og forverring av livskvalitet hos pasientene (7). Opp til 50 % av pasientene vil plages med depresjoner, enten som et resultat av omstendighetene og funksjonstapet ved sykdommen eller på grunn av den nevrodegenerative prosessen i seg selv (4). Den autonome dysfunksjonen påvirker flere organsystemer og kan føre til ortostatisk hypotensjon, obstipasjon, blæredysfunksjon, nedsatt seksualfunksjon og episoder med økt svetting. En stor del av pasientene utvikler kognitiv svikt (4).

Patogenese

Parkinsons sykdom er en kronisk progredierende sykdom som skyldes degenerasjon av basalgangliene. Vanligvis mottar basalgangliene nervesignaler fra cerebral motorisk cortex, for så å bearbeide signalene og sende dem tilbake igjen. De avsnittene av basalgangliene som er ansvarlige for å sende informasjonen tilbake igjen etter den har blitt prosessert kalles substantia nigra og globus pallidus, og de sender informasjonen tilbake til motorisk cortex via thalamus (Figur 1). Til slutt ender kjeden av nervesignaler i pyramidebanen, som igjen leder til muskler og fører til frivillige muskelbevegelser. Aktiveringskjeden kalles for den kortiko-striato-thalamo-kortikale sløyfen, og det er her det er endret aktivitet hos parkinson-pasienter, nærmere bestemt på grunn av tap av nigrostriatale fibre og dopaminproduserende celler i substantia nigra (4). Dette fører til et underskudd av dopamin i striatum som igjen fører til parkinsonisme på grunn av nedsatt stimulering av motorisk cortex (4). Kunnskapen om hva som nøyaktig skjer i basalgangliene hos mennesker er imidlertid mangelfull.



Figur 1. Skjematisk framstilling av normal basalgangliefunksjon

Det har også vist seg at det patologisk foreligger intracytoplasmatiske avleiringer av proteinliknende strukturer (Lewy-legemer) i de affiserte hjerneområdene (3). I de siste årene har man blitt klar over at Parkinsons sykdom i tillegg innebærer ikke-dopaminerge forandringer som involverer kolinerge-, noradrenerge-, serotoninproduserende og kortikale nevroner i tillegg til forandringer i hjernestammen, medulla spinalis og i det autonome nervesystemet (3). Likevel er det i substantia nigra at de største og mest betydningsfulle forandringene skjer (4). Den tradisjonelle forståelsen av utviklingen av Parkinsons sykdom har vært at de patologiske forandringene begynner her. Nevropatologen Heiko Braak har imidlertid foreslått en alternativ hypotese (8). Hans hypotese er at den patologiske prosessen starter i hjernestammen og bulbus olfactorius, for deretter å spre seg oppover mot cortex cerebri i et forutsigbart seks-trinns mønster. I følge Braak består det første og andre stadiet av affeksjon av medulla oblongata og bulbus olfactorius. Deretter påvirkes substantia nigra pars compacta og andre strukturer i midthjernen og basale forhjerne i stadium tre og fire, og medfører de klassiske motoriske symptomene som kjennetegner sykdommen. I stadium fem og seks har den patologiske prosessen nådd cerebral cortex i temporal- og frontallappene. Dette kan gjenspeiles i kognitiv svikt og demens. Hypotesen har fått mye oppmerksomhet, men har i ettertid blitt kritisert blant annet fordi den ikke forklarer hvorfor de motoriske symptomene ved Parkinsons sykdom oftest er asymmetriske, når de patologiske funnene ikke er det (9).

Behandling

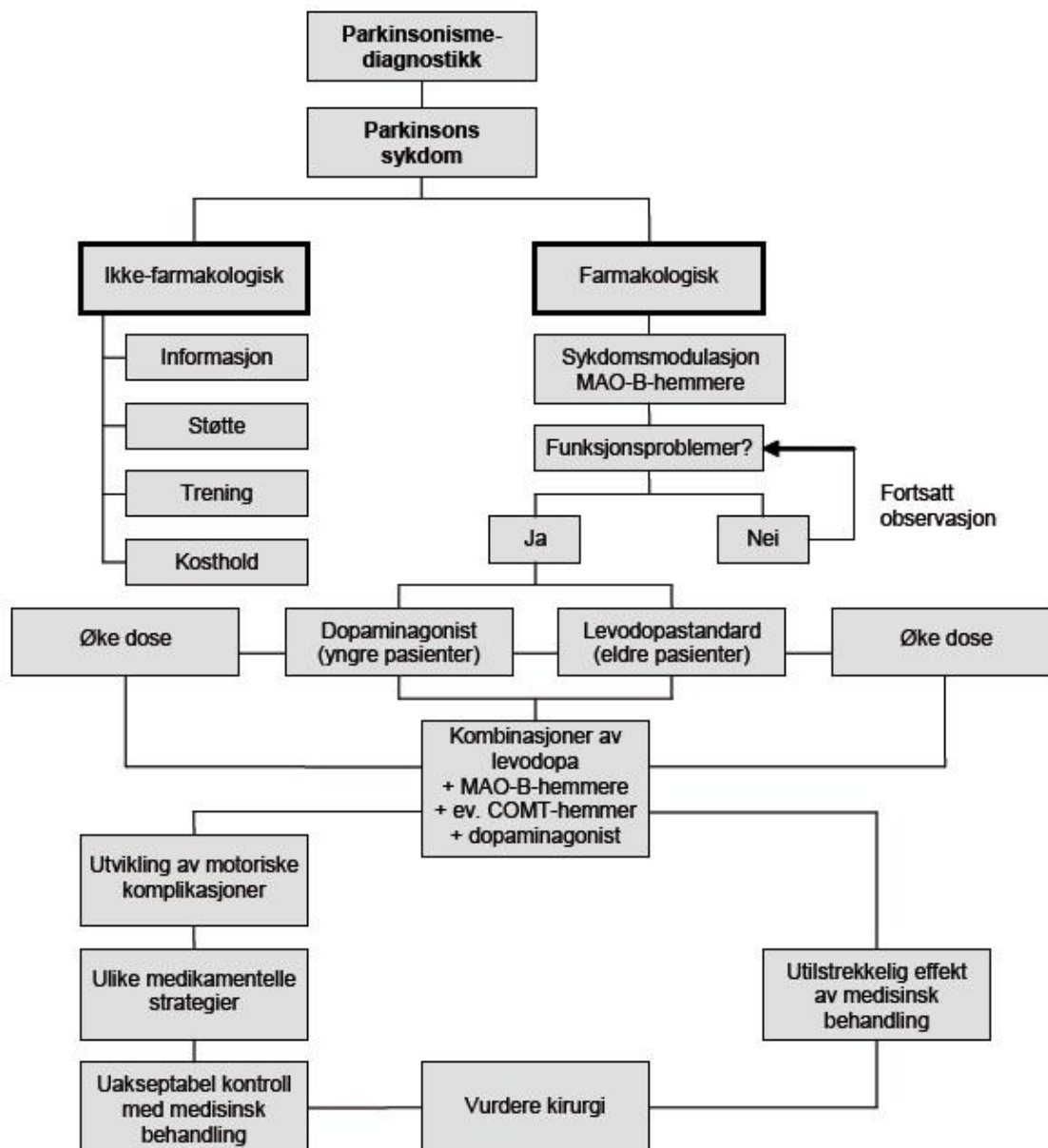
Behandlingen for Parkinsons sykdom er hovedsakelig symptomatisk, da det ikke finnes effektiv nevroprotektiv behandling (4). Hovedbehandlingen tar sikte på å kompensere for den nedsatte konsentrasjonen av dopamin i hjernen, og det finnes i dag flere grupper medikamenter som direkte eller indirekte kan påvirke dette (Figur 2). Siden dopamin ikke passerer blod-hjernebarrieren, vil ikke tilført dopamin tas opp og benyttes i hjernen. Aminosyren levodopa krysser imidlertid lett barrieren og omdannes deretter til dopamin i nigrostriatale fibre ved hjelp av enzymet dopa-dekarboksylase (4). Introduksjonen av levodopa på 60-tallet var et enormt fremskritt som revolusjonerte behandlingen av pasienter med Parkinsons sykdom, og det anses fortsatt for å være den mest effektive symptomatiske behandlingen av sykdommen (7). For å hindre at levodopa omdannes til dopamin utenfor

hjernen, inneholder levodopa-preparatene på markedet i dag også dekarboksylasehemmer. Behandling med levodopa vil for de aller fleste pasientene føre til en markant forbedring de første årene med tanke på daglig funksjonsnivå, arbeidsførhet og overlevelse. Langvarig behandling vil derimot ofte kompliseres av motoriske fluktuasjoner, dyskinesier og nevropsykiatriske symptomer (3). Årsaken til at den terapeutiske effekten av levodopa endrer seg henger sammen med ytterligere tap av nigrostriatale fibre etter hvert som sykdommen utvikler seg (4). Nevronene kan i starten lagre dopamin, og derfor skille det ut over en lengre periode etter opptak av levodopa. Tapet av nevronene fører til nedsatt lagringskapasitet. Over tid vil det terapeutiske vinduet bli smalere, og for mange pasienter er det svært vanskelig å finne optimal dosering. Varigheten av medisinen blir kortere. Dette omtales som "wearing off", og vil i starten til en viss grad kunne kompenseres for ved hyppigere medisinerings (4). Dette kan føre til overdosering med dopamin og ufrivillige bevegelser i form av dyskinesier (4). Slike svingninger kalles fluktuasjoner, og omtales gjerne som "on-" og "off-faser" Disse kan også være svært uforutsigbare og uten klar sammenheng med medisininntak (4).

Andre medikamenter som benyttes i behandling av pasientene er blant annet dopaminagonister, MAO-B-hemmere og COMT-hemmere. Dopaminagonister virker direkte på dopaminreseptorer. De ble introdusert på 70-tallet, og brukes i dag som tilleggsmedisin til levodopa hos pasienter med motoriske fluktuasjoner og som symptomatisk behandling hos yngre pasienter som har høy risiko for å utvikle motoriske fluktuasjoner med levodopa (3). De er derimot ikke like potente som levodopa (4). Apomorfin er derimot en svært potent dopaminagonist som kan brukes i vanskelige tilfeller med lange og plagsomme off-perioder. Den virker svært raskt, men er meget kvalmefremkallende (4). COMT-hemmere virker ved å hemme enzymet katekol-O-metyltransferase som bryter ned levodopa perifert, og vil øke halveringstiden for levodopa fra 90 minutter til tre timer (3). Det gis derfor sammen med levodopa, særlig hos pasienter som plages med motoriske fluktuasjoner. MAO-B-hemmere virker også ved å hemme enzymer som metaboliserer dopamin, men i motsetning til COMT-hemmere som virker perifert, virker de i nigrostriatale nerveceller (4). De bidrar til å øke striatal dopaminkonsentrasjon og enkelte studier har antydnet at noen MAO-B-hemmere også har en viss nevroprotektiv effekt (4).

Etter langvarig peroral medisinerings vil de fleste pasienter med Parkinsons sykdom slite med motoriske fluktuasjoner, dyskinesier og minkende terapeutisk vindu. Aktuelle behandlinger kan være apomorfin-pumpe, dyp hjernestimulering (DBS) eller infusjon av levodopa direkte i tynntarmen. Dyp hjernestimulering med bilateral innsetting av elektroder i nucleus

subthalamicus eller i thalamus, kan være svært effektivt, men er som oftest kontraindisert hos pasienter over 70 år eller hos pasienter med kognitiv svikt eller psykiske plager (4). Ikke-motoriske symptomer vil i liten grad bedres av stimuleringen (4). Kontinuerlig intraduodenal levodopa-infusjon (IDL) er et annet alternativ og kan potensielt reversere motoriske komplikasjoner (3). Flere studier har vist at behandlingen er klinisk effektiv og at den vil gi økt livskvalitet sammenliknet med konvensjonell terapi (10). Infusjonen av levodopa skjer ved hjelp av en pumpe som pasienten bærer på seg. Pumpen går via en perkutan endostomal gastrostomi (PEG) i duodenum, men klinisk respons kan initialt testes ut ved å anlegge en nasojejunal sonde før man eventuelt opererer inn PEG. Den direkte infusjonen i tarmen sikrer lave pH-verdier, noe levodopa er avhengig av for å forbli stabilt (3). For å oppnå høyere konsentrasjon av levodopa benyttes en gel som også inneholder carbidopa som hindrer perifer nedbrytning, og preparatet markedsføres under navnet Duodopa. Pasientene bærer på seg pumpen så lenge den står på, og den tilkobles en kassett med levodopa i konsentrasjonen 20mg/mL (11). De initiale dosene vil ved utprøving kalkuleres ut ifra tidligere perorale levodopa-ekvivalenter og vanligvis vil en kassett være tilstrekkelig for en dags forbruk (12). Den kontinuerlige infusjonen vil gi mer stabile plasmakonsentrasjoner av levodopa, og pasientene kan i tillegg administrere ekstrasoser ved behov. Det er vanlig med en bolusdose på morgenen og de fleste pasientene vil oppnå motorisk effekt innen 30 minutter etter dosen (12). Den totale døgndosen med levodopa nedjusteres oftest en stund etter oppstart, og det har blitt spekulert i om toleransen for levodopa avtar og at det terapeutiske vinduet øker (12).



Figur 2. Behandlingsstrategi for motoriske problemer ved Parkinsons sykdom (13)

Metode

Som et ledd i kvalitetsforbedringsarbeid ved nevrologisk avdeling, Drammen sykehus ble det retrospektivt systematisk gjennomgått alle journalnotater til pasienter som har blitt behandlet med, eller som har prøvd ut kontinuerlig infusjon med levodopa i perioden 2008-2012.

Dataene til hver enkelt pasient ble først plottet inn på et word-ark (Vedlegg 1) og deretter registrert i et excel-dokument (excel 2011) med forhåndsbestemte variabler.

Det ble brukt validerte scoringsskjemaer for hver pasient; Barthel ADL-indeks og Modifisert Hoehn og Yahr-skala der dette var mulig ut ifra journalopplysningene (Vedlegg 2 og 3). I journaler hvor pasientene ikke var scoret, ble dette gjort retrospektivt ved hjelp av opplysninger i journalen. Scoringen ble utført med spesialist i nevrologi. Hvis det ikke var tilstrekkelig informasjon i legejournal for å score pasientene på Barthel ADL-indeks og modifisert Hoehn og Yahr-skala, ble sykepleiedokumentasjon, ergoterapeut- eller fysioterapinotater brukt. Hvis det var anført ”selvstelt” under hygiene-punktet i sykepleiedokumentasjonen ble dette tolket som ”selvhjulpen” under personlig hygiene og bading/dusj i Barthel ADL-indeks. Dersom pasienten scoret null poeng under personlig hygiene på Barthel ADL-indeks og det ikke var dokumentert hvordan han/hun mestret påklledning, ble det scoret null poeng. En pasient var ikke mulig å score på Barthel ADL-indeks før og etter oppstart med IDL da det var utilstrekkelig dokumentert i journal.

Ved registreringen av antall innleggelser ble den initiale innleggelsen med nedlegging av nasogastrisk tube for utprøving av kontinuerlig levodopa-infusjon ikke talt med. Det ble derimot innleggelsen da pasientene fikk operert inn PEG. Hos pasientene som seponerte IDL-behandlingen, ble innleggelsen ved seponering regnet med under antall innleggelser før seponering.

Levodopa-ekvivalent dose (LED) for de ulike medikamentene ble beregnet ut fra utregningsformler angitt i en systematisk oversiktsartikkel om dette (14). Dersom antall timer per døgn med kontinuerlig infusjonsbehandling ikke var journalført, ble det gått ut ifra at pumpen stod på i 16 timer pasienter med IDL. Dersom antall ekstradoser per døgn ikke var journalført ble det tolket som en ekstradose per døgn. Behovsmedisiner ble beregnet ut fra maksimalt antall døgndoser der dette var anført.

Klassifiseringen av komplikasjoner/uønskede hendelser ble gjort i samarbeid med erfaren nevrolog. Komplikasjoner som ble gruppert som milde var kolloid thyroid knute, obstipasjon, vitamin B-12-mangel, hoftesmerter, suprapubisk kateter som løsnet, hoftekontusjon på grunn av fall, arrbrokk, magesmerter og kontusjon av händledd etter fall. Moderate komplikasjoner var innleggelse av suprapubisk kateter på grunn av blæreparese, urinveisinfeksjon, innleggelse på grunn av fallerende allmenntilstand eller funksjonsnivå, store doseringsproblemer, skulderluksasjon, infeksjon i albue, underernæring, spinal stenose, overdosering som førte til psykose, uttalt obstipasjon postoperativt, commotio cerebri og kutt i hodet, kraftig dehydrering. Komplikasjoner som ble vurdert som alvorlige var hoftefrakturer,

vertebral fraktur på grunn av fall, pneumoni som førte til sepsis, innleggelse med brystmerter, perithrocantær fraktur, innleggelse på grunn av hjertesvikt, atrieflutter, pneumoni, cerebralt infarkt og strangulasjonsileus, Problemer med selve pumpen, sonden, PEG, parastomale hudinfeksjoner og væsning fra PEG ble registrert som en egen gruppe og ble ikke medregnet under de andre komplikasjonene. Dersom en pasient presenterte flere komplikasjoner samtidig, ble kun den mest alvorlige registrert.

Dersom pasienten fikk hjelp med pumpen av både ektefelle/samboer og hjemmesykepleier ble dette registrert i gruppen som fikk hjelp av pleiepersonale.

Alle pasientdata ble overført fra excel-arket til SPSS 18.0 for statistiske beregninger. Dette ble gjort under veiledning av to erfarne nevrologer og forskere ved avdelingen.

Signifikansgrensen ble satt til $p = 0.05$.

Det ble gjennomført litteratursøk i Pubmed, Up to Date og Norsk elektronisk legehåndbok. I Pubmed ble søkeordene "Advanced parkinson disease", "Parkinson disease and treatment" og "Levodopa/Duodopa infusion and Parkinson disease" brukt. Forslag til relevante artikler i Pubmed ble også vurdert. I Norsk elektronisk legehåndbok ble det søkt ved hjelp av søkeordet "Parkinson sykdom", mens det i Up to Date ble søkt på "Etiology of Parkinson disease".

Resultatene fra studien i Drammen ble vurdert opp mot resultatene fra relevante artikler.

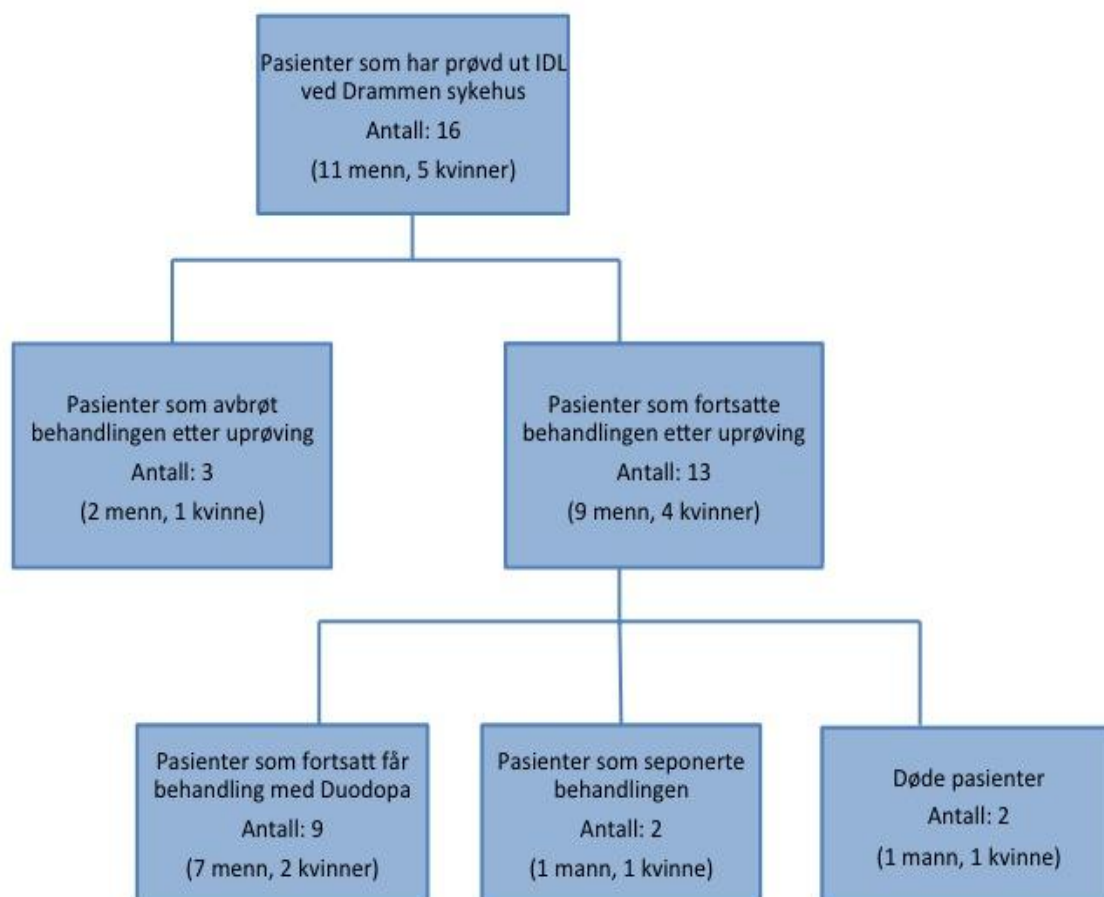
Hypoteser

Følgende hypoteser ble testet ut:

- Det er ingen signifikant økning av levodopa-ekvivalentdoser i løpet av behandlingsforløpet, altså fra før oppstart med IDL, etter oppstart og ved siste kontroll.
- Det er ingen forskjell i Barthel ADL før oppstart med IDL og ved siste kontroll.
- Det er ingen forskjell i Hoehn og Yahr-score ved oppstart av behandling og ved siste kontroll.
- Det er ingen kjønnsforskjeller med hensyn til alder -, sykdomsvarighet- og alvorlighetsgrad av sykdom målt med ADL ved pumpestart.
- Pasienter som er 75 år eller mer ved pumpestart har ikke flere komplikasjoner enn pasienter som er under 75 år ved pumpestart.

Resultater

Seksten pasienter hadde prøvd ut IDL. 11 av disse var menn, 5 var kvinner (Figur 3).



Figur 3. Flytskjema for pasienter som har blitt behandlet med kontinuerlig intraduodenal levodopa-infusjon (IDL) ved Drammen sykehus

Som det fremkommer av figur 3, valgte en mannlig og en kvinnelig pasient å avslutte behandlingen. Årsakene til dette var hos den kvinnelige pasienten ingen subjektiv bedring i forhold til perorale medisiner, bivirkninger og problemer med dosejustering. Den mannlige pasienten ble etter hvert så dårlig at han kom på sykehjem og avsluttet behandlingen.

Det var ingen forskjeller mellom kvinner og menn med hensyn til alder, varighet av Parkinsons sykdom eller antall andre sykdommer ved oppstart med behandlingen.

Tabell 1. Demografiske data

N=16 (11M, 5K)	Minimum	Maksimum	Gjennomsnitt (SD)
Alder ved debut av Parkinsons sykdom	44	70	59.4 (6.8)
Alder ved pumpestart	63	83	73.2 (5.4)
Sykdomsvarighet ved pumpestart	10	20	13.4 (2.8)
Varighet av Parkinsons sykdom	11	21	15.3 (3.1)
LED før oppstart	700	3174	1200 (595)

LED=Levodopa-ekvivalent dose

Det var stor variasjon mellom de 16 pasientene når det gjaldt antall andre sykdommer de hadde før forsøk med IDL. En av pasientene hadde ingen registrerte tidligere sykdommer ved oppstart, mens pasienten som hadde flest hadde ni tidligere sykdommer. Blant disse var benign prostatahyperplasi, nyrecancer, refluks, hjertesvikt, hjerneslag, hypertensjon, polyneuropati, angina pectoris og hofteleddsartrose. Det var ingen signifikant sammenheng mellom antall andre sykdommer og alder ved pumpestart.

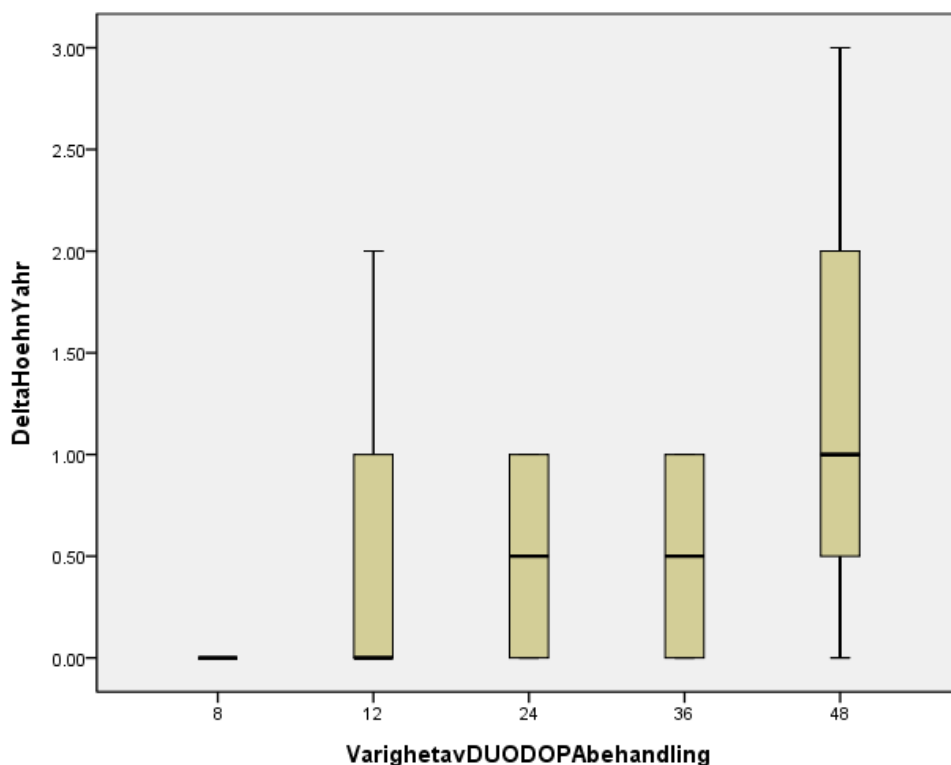
Tabell 2. LED, Modifisert Hoehn &Yahr-stadium og ADL

	n	Minimum	Maksimum	Gjennomsnitt (SD)
IDL behandlingsvarighet (i måneder)	13	8	48	27.4 (14.6)
LED før oppstart	13	700	1594	1061 (281)
LED etter oppstart	13	850	3064	1845 (768)
LED ved siste registrering	13	975	2797	1677 (614)
H&Y ved oppstart	13	2.0	5.0	3.0 (0.9)
H&Y ved siste kontroll	13	2.5	5.0	3.7 (0.9)
ADL ved oppstart	12	11	20	16.7 (3.4)
ADL ved siste kontroll	12	6	19	12.6 (4.5)
KD ved oppstart	13	1.9	6.5	4.1 (1.4)
KD ved siste registrering	13	1.9	5.0	3.5 (1.0)

LED=Levodopa-ekvivalent dose; H&Y=Modifisert Hoehn og Yahr-stadium; ADL=aktiviteter i dagliglivet målt ved Barthels skala; MD=Morgendose med Duodopa i mL;
KD=Kontinuerlig dose med Duodopa i mL/time.

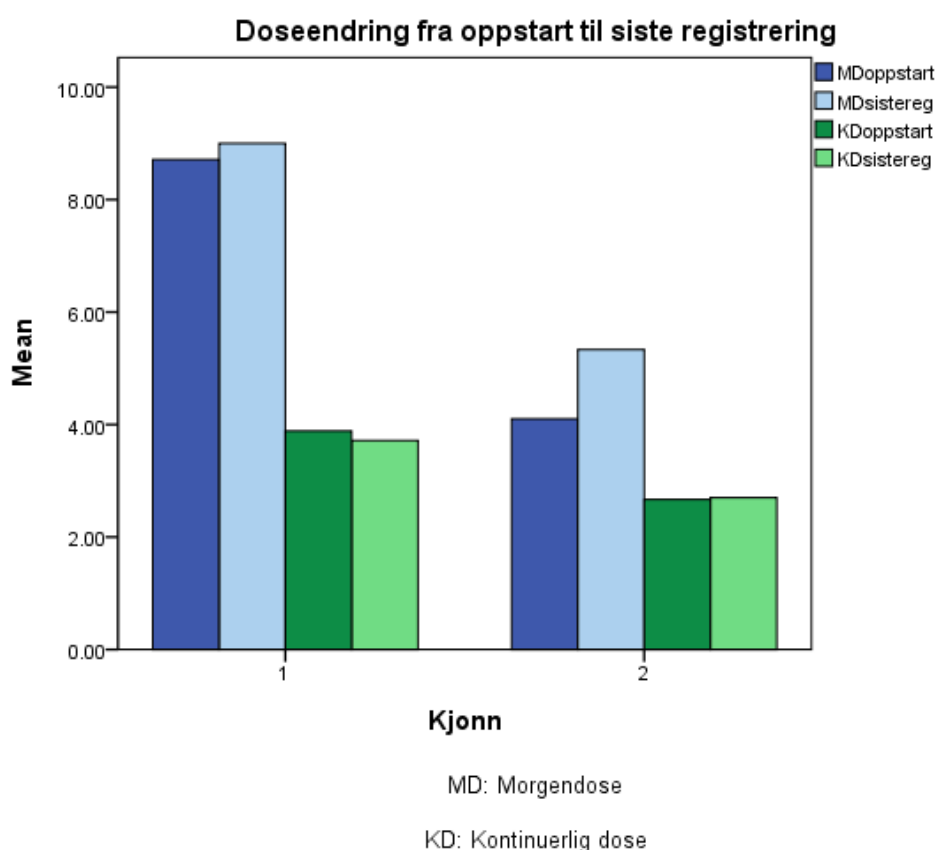
Som det fremkommer i tabell 2, økte gjennomsnittlig LED før oppstart med IDL fra 1061 mg (± 281) til 1845 mg (± 768) etter oppstart. Økningen var signifikant ($p=0.03$). Det var ingen signifikant økning i LED fra etter oppstart til siste registrering. Kvinner hadde lavere doser enn menn før oppstart, henholdsvis 873 mg og 1144 mg, men forskjellen mellom kjønnene var ikke signifikant ($p=0.08$). Det var heller ingen signifikant forskjell i LED hos kvinner og menn etter oppstart med IDL (kvinner 1475, menn 1739, $p = 0,6$).

Det var ingen forbedring av de motoriske symptomene til pasientene ved siste registrering sammenlignet med ved oppstart av behandlingen målt ved modifisert Hoehn og Yahr-skala. Tvert imot hadde pasientene en gjennomsnittlig forverring fra $3.0(\pm 0.9)$ - $3.7(\pm 0.9)$ ($p=0.02$). Seks pasienter hadde en forverring i Hoehn og Yahr-stadium, mens de syv resterende ikke hadde noen endring. Den gjennomsnittlige forverringen gjenspeiles imidlertid i pasientenes funksjon målt ved ADL, hvor vi fant en signifikant forverring fra registreringene ved oppstart i forhold til siste kontroll ($p=0.01$). Ved å undersøke menn og kvinner separat, fant vi ingen signifikante forskjeller hos kvinner når det gjelder LED, ADL og modifisert Hoehn & Yahr før oppstart sammenlignet med siste kontroll. Hos menn var det imidlertid signifikante forskjeller for alle disse variablene.



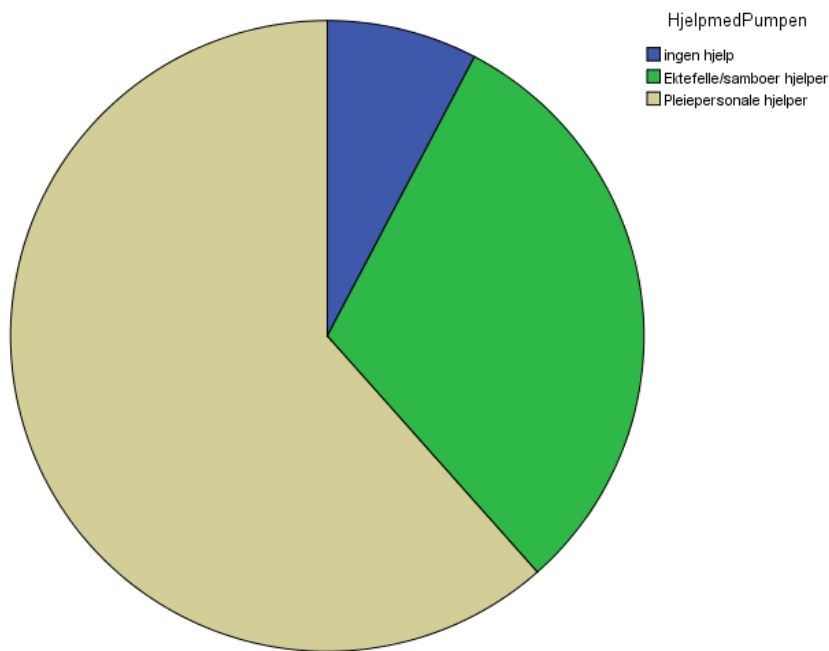
Figur 4. Box-plott som viser endringer i modifisert Hoehn og Yahr-stadium sammenlignet med behandlingstid i måneder.

Det var ingen signifikant forskjell mellom median morgen- eller kontinuerlig dose av intraduodenal levodopa ved oppstart og ved siste registrering. To av pasientene fikk kontinuerlig IDL tjuefire timer i døgnet, og hadde derfor ikke morgendoser (se Tabell 2).



Figur 5. Doseendring av intraduodenal levodopa fra oppstart til siste registrering. 1=menn; 2=kvinner.

Som det fremkommer av Figur 5, fikk de fleste av de tretten pasientene hjelp til pumpen. Hjelpen hver pasient fikk, varierte fra hjelp til å skifte batterier i pumpen til å skru den av og på, skifte av kassetter m.m.



Figur 6. Hjelp med Duodopa-pumpen

Som det fremkommer av Tabell 3, var gjennomsnittlig totalt antall komplikasjoner 9.6 (± 6.5) per pasient, og dette inkluderte også komplikasjoner med PEG/device. Av typer komplikasjoner var det flest i kategorien hvor problemer med pumpe, PEG, sonde eller stomi ble registrert. Her varierte antall komplikasjoner fra 0 til 13 med et gjennomsnitt på 5 per pasient. Den nest hyppigste gruppen av komplikasjoner var moderate, med et gjennomsnitt på 2.8 (± 2.3) per pasient etterfulgt av alvorlige- og milde komplikasjoner med henholdsvis 1.2 (± 1.4) og 0.6 (± 0.8) gjennomsnittlig antall komplikasjoner. Av de totalt 16 alvorlige komplikasjonene/uønskede hendelsene etter behandlingsstart som pasientene hadde, var en av disse høyst sannsynlig relatert til sykdommen/behandlingen, ti av dem var mulig relatert, mens fem av de 16 mest sannsynlig ikke hadde noen sammenheng med Parkinsons sykdom eller IDL-behandlingen.

Tabell 3. Antall kontakter, innleggelser og komplikasjoner

N=13	Minimum	Maksimum	Gjennomsnitt (SD)
Antall innleggelser	2	16	5.5 (4.2)
Antall kontakter per telefon	0	16	4.2 (4.4)
PEG/device-komplikasjoner	0	13	5 (4.1)
Totalt antall komplikasjoner	1	23	9.6 (6.5)

PEG/device-komplikasjoner=Komplikasjoner med PEG, stomi, sonde eller pumpe.

Diskusjon

Målet med undersøkelsen var ikke å vise om behandlingen hadde effekt, men å gjennomføre en deskriptiv undersøkelse som viser demografiske data over de pasientene som har blitt behandlet med kontinuerlig intraduodenal levodopa-infusjon ved Drammen sykehus. Det finnes ingen tilsvarende studier av norske pasienter slik som denne undersøkelsen. Det er per dags dato heller ikke gjort mange store populasjonsstudier internasjonalt av pasienter som får behandlingen, spesielt med hensyn til langtidseffekter (15). To store retrospektive studier fra Sverige og Frankrike av henholdsvis Nyholm - og Devos og medarbeidere kan imidlertid være hensiktsmessig å sammenligne seg med (15, 16).

Av de 135 pasientene i studien til Nyholm, var det en overvekt av menn på 64%, mens det i Devos sin studie av 102 pasienter var en menn/kvinne-ratio på 1.5. Også i vår studiepopulasjon var det flere menn enn kvinner som hadde fått IDL-behandling. Av 13 pasienter som hadde blitt behandlet med IDL ved Drammen sykehus, var 9 (69%) av pasientene menn. Sammenlignet med Nyholm-studien var vår pasientpopulasjon ca. ti år eldre ved pumpestart. De svenske pasientene var gjennomsnittlig 62,6 år ved pumpestart (range, 44-80 år), mens våre pasienter gjennomsnittlig var 73,2 år (range, 63-83 år). Det var imidlertid liten forskjell når det gjaldt sykdomsvarighet ved pumpestart mellom de to pasientpopulasjonene. Våre pasienter hadde gjennomsnittlig 13.4 ± 2.8 års sykdomsvarighet (range, 10-20 år), og pasientene i Nyholm-studien hadde 13.6 ± 5.7 års varighet (range, 5-30 år). I Nyholms studie var pasientene gjennomsnittlig 49 år (range, 30-66 år), mens pasientene ved Drammen sykehus gjennomsnittlig var 59,4 år (range, 44-70 år) ved diagnosetidspunkt.

Gjennomsnittsalderen hos pasientene i vår studie tyder på at flere av dem ikke var aktuelle for DBS. At den var høyere sammenlignet med den svenske studien kan også bety at flere av de unge pasientene i Norge behandles med DBS enn i Sverige. Devos og medarbeidere fant at gjennomsnittlig alder hos sin pasientpopulasjon ved pumpestart var 72.7 ± 11 år og at sykdomsvarighet ved pumpestart 17 ± 6 år. De franske pasientene var altså likere sammenlignet med våre pasienter med hensyn til alder, men de hadde lengre sykdomsvarighet. De fleste av de franske pasientene hadde også forsøkt og avsluttet

apomorphin-behandling eller DBS, og IDL var derfor siste behandlingsalternativ utenom peroral medisiner.

Gjennomsnittlig LED hos de franske pasientene økte fra 1176.4 ± 468.62 mg (range, 400-2150) før oppstart til 1388 ± 654 mg (range, 500-3300) ved siste oppfølging som gjennomsnittlig var 18 ± 8.4 måneder etter oppstart. Økningen i LED på til sammen 211.6 mg var lavere enn hos pasientene på Drammen sykehus som hadde en gjennomsnittlig økning på 616 mg. I Devos studie ble det ikke registrert LED initialt etter oppstart med IDL, og det er derfor ikke mulig å si om økningen tyder på at pasientene var underdoserte i forkant eller om LED økte i etterkant av oppstart med IDL. I den svenske studien ble det ikke undersøkt LED før oppstart med IDL, men median LED var 1408 mg ved initieringen av behandlingen og 1394 mg ved siste registrering. Pasientene i den svenske studien hadde altså ingen økning i LED etter oppstart med IDL og dette samsvarer med våre pasienter som heller ikke hadde en økning.

Økningen i LED fra før til etter oppstart med IDL hos våre pasienter kan tyde på at pasientene var underdoserte før oppstart. At LED ofte minker noe fra før til etter oppstart med IDL tyder også på dette.

Det ble ikke registrert antall eller type komplikasjoner i den svenske studien, men grunner til seponering ble registrert. Den vanligste grunnen til seponering var device-relaterte problemer, og det kan sammenlignes med komplikasjoner med PEG, sonde, stomi eller device som var den hyppigste uønskede hendelsen hos våre pasienter. Det vanligste device-relaterte problemet hos de svenske pasientene var at innersonden disloserte og dette skjedde også opp til flere ganger hos våre pasienter. Den franske studien fant likeledes at den vanligste uønskede hendelsen var relatert til tekniske forhold med device og at dette forekom hos 62.6 % av deres pasienter. Innersoden disloserte hos 20.8% av pasientene.

Vi fant ingen sammenheng mellom alder og antall andre sykdommer hos våre pasienter. Det kan likevel være at de eldre pasientene i vår studie var friskere sammenlignet med jevnaldrende uten Parkinsons sykdom. Kanskje vi dermed stiller høyere krav relativt sett til eldre pasienter med tanke på komorbiditet. Kanskje er ikke alder det viktigste eksklusjonskriteriet for IDL-behandling.

Den kliniske forverringen hos pasientene ved Drammen sykehus målt ved Hoehn og Yahr-stadium og ADL målt ved Barthels skala fra oppstarten av behandlingen til siste pasientkontakt var forventet ut fra progresjonen av sykdommen hos pasientene. De fleste av dem bodde likevel hjemme og var subjektivt fornøyde med behandlingen. Spesielt de første årene synes behandlingen å være effektiv, men etter hvert som sykdommen progredierer og pasientenes funksjonsnivå blir marginalt, samtidig som hjelpebehovet øker, bør man vurdere å seponere behandlingen. IDL er kostbart og effekten av den bør dokumenteres med validerte scoringsskjemaer ved oppstart.

Referanser

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 Spring;14(2):223-36; discussion 2. PubMed PMID: 11983801. Epub 2002/05/02. eng.
2. Legehåndbok NE. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Available from: <http://legehandboka.no/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/bevegelsesforstyrrelser/parkinsons-sykdom-2509.html>
3. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). Neurology. 2009 May 26;72(21 Suppl 4):S1-136. PubMed PMID: 19470958. Epub 2009/05/30. eng.
4. Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt T, Dietrichs E, Enström K. Nevrologi og nevrokirurgi. Høvik: Vett & viten; 2010. 702 s. : ill. ; 29 cm p.
5. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. Mov Disord. 2012 Apr 15;27(5):617-26. PubMed PMID: 22508280. Epub 2012/04/18. eng.
6. Muller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Skeie GO, Tysnes OB. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. Mov Disord. 2011 Jan;26(1):65-72. PubMed PMID: 20925070. Epub 2010/10/07. eng.
7. Diamond A, Jankovic J. Treatment of advanced Parkinson's disease. Expert Rev Neurother. 2006 Aug;6(8):1181-97. PubMed PMID: 16893346. Epub 2006/08/09. eng.
8. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. PubMed PMID: 12498954. Epub 2002/12/25. eng.
9. J J. 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-parkinson-disease?source=search_result&search=braak+hypothesis&selectedTitle=1%7E150.
10. Nyholm D. Duodopa(R) treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Sep;18(8):916-29. PubMed PMID: 22824056. Epub 2012/07/25. eng.
11. Odin P, Wolters E, Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation achieved by duodenal levodopa infusion. Neurol Sci. 2008 Dec;29 Suppl 5:S387-8. PubMed PMID: 19381770. Epub 2009/05/16. eng.
12. Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. Expert Rev Neurother. 2006 Oct;6(10):1403-11. PubMed PMID: 17078781. Epub 2006/11/03. eng.
13. bevegelsesforstyrrelser Nkf. Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser. Available from: <http://helse-stavanger.no/omoss/avdelinger/nasjonalt-kompetansesenter-for-bevegelsesforstyrrelser/Documents/Behandlingsplaner/PSK - Retningslinjer for diagnostisering og behandling ved Parkinsons sykdom.pdf>.
14. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010 Nov 15;25(15):2649-53. PubMed PMID: 21069833. Epub 2010/11/12. eng.
15. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2012 Aug;19(8):1079-85. PubMed PMID: 22360705. Epub 2012/03/01. eng.
16. Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2009 May 15;24(7):993-1000. PubMed PMID: 19253412. Epub 2009/03/03. eng.

Vedlegg

Vedlegg 1. Kontrollskjema med variabler

Kode
Kjønn
Alder 2012
Alder ved onset Parkinson
Varighet Parkinson 2012
Sykdomsvarighet ved pumpestart
Alder ved pumpestart
Alder ved flukt. Start
Varighet av Duodopa-beh 2012
Andre sykdommer
On/off-reg oppstart
Hoehn Yahr-score oppstart
Hoehn Yahr-score siste kontroll
Medisiner før D.D.
P.o. med etter oppstart
Dopamin ekvivalenter ved oppstart
D.D. dose ved oppstart
D.D. dose ved siste reg
Duodopaekvivalenter ved siste reg
Andre medisiner
ADL
Antall polikliniske
Antall kontakter per tlf
Antall innleggelser
Komplikasjoner antall
Type komplikasjon
Årsaker til seponering
Hjelp med pumpen

Vedlegg 2. Barthel ADL-indeks

BARTHEL ADL-INDEKS

Mahoney FI, Barthel DW. Maryland State Med J 1965;14:61-65.

Denne norske versjonen er redigert i 2008 av Ingvild Saltvedt, Jorunn L. Helbosta d, Unni Sveen, Pernille Thingstad, Olav Sletvold og Torgeir Bruun Wyller på grunnlag av flere tidligere norske oversettelser og med hovedvekt på originalpublikasjonen fra 1965.

Navn: _____ J.nr.: _____
Fødselsår/dato: _____ Dato utfylt: _____
Utfylt av: _____

GENERELT

Barthel ADL-indeks er først og fremst beregnet på å bli brukt av sykepleiere, ergoterapeuter og fysioterapeuter i deres daglige kontakt med pasientene. Det skal registreres hva pasienten faktisk gjør, ikke hva man tror vedkommende kan mestre. Skår representerer grad av uavhengighet av hjelp fra annen person. Hvis det er nødvendig med tilsyn, er personen **ikke** uavhengig, men hvis en aktivitet mestres med hjelpemidler **er** personen uavhengig i denne aktiviteten. For personer uten vesentlig mental svikt (MMSE > 20) og i en stabil klinisk situasjon, er egenrapportert Barthel vanligvis pålitelig. For øvrig kan man som regel regne med at en skår basert på familie og andre med nær kjennskap til personen også er pålitelig.

<p>1. Spising</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Helt selvhjulpen. Kan bruke nødvendige hjelpemidler og spiser innen rimelig tid</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Behov for noe hjelp, f.eks. til å skjære opp maten</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Helt avhengig av hjelp</p> <hr/> <p>2. Bading/dusj</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Helt selvhjulpen</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Trenger hjelp</p> <hr/> <p>3. Personlig hygiene</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Selvhjulpen. Klarer å vaske ansiktet, kjempe håret, pusse tenner og barbere seg</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Trenger hjelp til en eller flere oppgaver</p> <hr/> <p>4. Påkledning</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Selvhjulpen i av- og påkledning. Klarer selv glidelås, knapper og sklisser</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Trenger hjelp, men klarer halvparten innen rimelig tid</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Trenger hjelp til mer enn halvparten</p> <hr/> <p>5. Tarmkontroll</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Kontinent. Klarer selv evt. å sette stikkpille/klyx</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Nedsatt kontroll og enkelte "uhell" eller trenger hjelp til evt. å sette stikkpiller/klyx</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Helt inkontinent eller hyppige "uhell"</p> <hr/> <p>6. Blærekontroll</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Kontinent. Holder seg evt. tørr ved bruk av uridom eller mestrer bruk av kateter på egen hånd</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Nedsatt kontroll og enkelte "uhell" eller holder seg tørr med uridom eller kateter, men trenger hjelp for å bruke dette</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Helt inkontinent eller trenger permanent kateter</p>	<p>7. Toalettbesøk</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Selvhjulpen ved toalettbesøk eller bruk av toalettstol. Ordner klær, tørker seg, spylar toalettet eller tømmer bekken</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Trenger hjelp til forflytning, klær, tørke seg</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Kan ikke bruke toalett</p> <hr/> <p>8. Forflytning mellom seng og stol</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Selvhjulpen. Klarer også å låse rullestol og bevege fotstøtte</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Klarer forflytningen med litt hjelp eller tilsyn</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Kan sitte, men må ha mye hjelp ved forflytning</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Kan ikke sitte. Sengeliggende</p> <hr/> <p>9. Mobilitet</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Klarer å gå 50 meter, kan bruke stokk eller krykker, men ikke annet ganghjelpemiddel</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Kan gå 50 meter med rullator og/eller støtte/tilsyn av en person</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Kan ikke gå, men kan kjøre rullestol uten hjelp 50 meter</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Kan ikke kjøre rullestol uten hjelp</p> <hr/> <p>10. Trappegang</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Selvhjulpen. Kan evt. bruke ganghjelpemidler</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Trenger hjelp/tilsyn av en person</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Kan ikke gå i trapp</p> <hr/> <p>Sumskår (maksimal skår 20 poeng)</p>
---	---

Vedlegg 3. Modifisert Hoehn og Yahr-stadium

Stage	Hoehn and Yahr Scale	Modified Hoehn and Yahr Scale
1	Unilateral involvement only usually with minimal or no functional disability	Unilateral involvement only
1.5	-	Unilateral and axial involvement
2	Bilateral or midline involvement without impairment of balance	Bilateral involvement without impairment of balance
2.5	-	Mild bilateral disease without recovery on pull test
3	Bilateral disease: mild to moderate disability with impaired postural reflexes; physically independent	Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent
4	Severely disabling disease; still able to walk or stand unassisted	Severe disability; still able to walk or stand unassisted
5	Confinement to bed or wheelchair unless aided	Wheelchair bound or bedridden unless aided